LES DEFICITS IMMUNITAIRES PRIMITIFS

Prof. M. GHAFFOR
Laboratoire d'Immunologie – Faculté de médecine d'Alger
Laboratoire Central de Biologie - CHU Béni-Messous
E-mail : mghaffor@yahoo.fr

INTRODUCTION

IMMUNITE :

- ❑ **MECANISMES NON SPECIFIQUES**
  - Peau, muqueuse
  - Substances chimiques
  - Complément
  - Cellules phagocytaires
  - Cellules NK
- ❑ **MECANISMES SPECIFIQUES**
  - Lymphocytes T et B
  - Produits des ly T et B

DEFICITS IMMUNITAIRES :

- **DIP** : **Altération de la RI aux stimuli antigéniques**
- **DIS** : carences immunitaires suite à :
  - Affection précise (ex. hémopathie maligne)
  - TRT immunosuppresseur
  - Carence d'apport protéique,
  - Fuite ou hypercatabolisme protidique

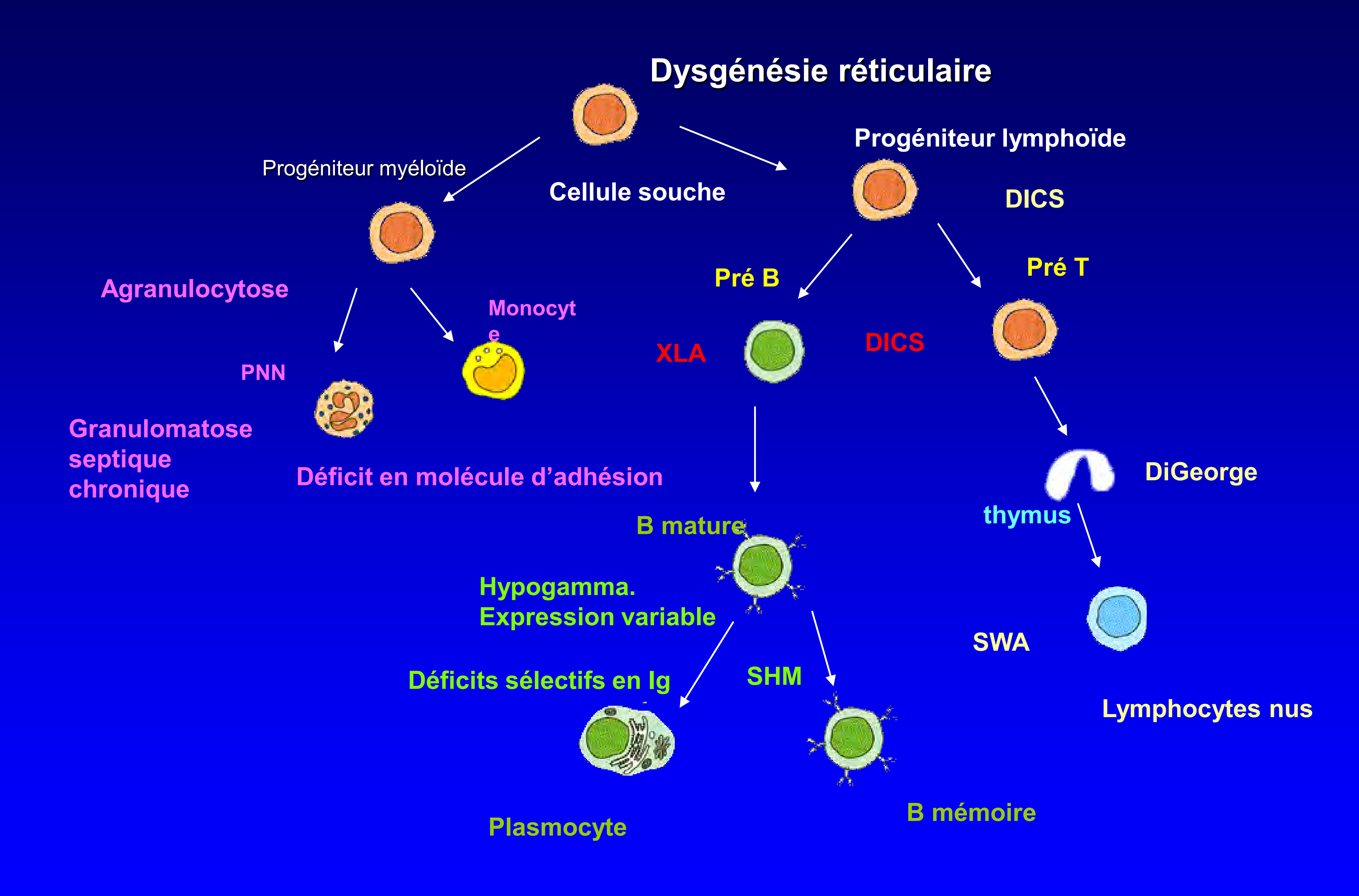
DIP : maladies génétiques TRS ou TAR pour la plupart

Certains : embryopathies ou infections in-utero (rubéole congénitale)

RELATION ENTRE IMMUNITE ET INFECTION : Complexe

DEFINITION

- Anomalie d'un ou plusieurs éléments du SI
- DIP : congénitaux, rares**: 2/10 000 naissances**, 100 déficits connus
- DIS : acquis, beaucoup plus fréquents
- Conséquences cliniques :
  - **Infections**
  - Tumeurs
  - **Maladies auto immunes**


Dysgénésie réticulaire
Cellule souche
Progéniteur myéloïde
Progéniteur lymphoïde
DICS
Agranulocytose
Monocyt
e
PNN
Granulomatose
septique
chronique
Déficit en molécule d'adhésion
Pré B
Pré T
XLA
DICS
DiGeorge
thymus
B mature
Hypogamma.
Expression variable
SWA
Déficits sélectifs en Ig
SHM
Lymphocytes nus
Plasmocyte
B mémoire

SYMPTOMATOLOGIE

- **Infections graves et répétées**
- Formes graves et mixtes du nourrisson : vaccination à germes vivants (**bécégite, poliomyélite..)**
- Manifestations caractéristiques de certaines entités :
  - **Tétanie néonatale du Di-george**
  - Syndrome cérébelleux de l'**ataxie-télangiectasie**
  - **Thrombopénie du Wiskott-Aldrich**
- Découverte au cours d'enquêtes familiales
- Age d'apparition, fréquences et gravité : très variables
  - **DIMG et agamma de Bruton : dès les premiers mois de la vie**
  - DIV : latents jusqu'à l'âge adulte
  - **Déficit en IgA : au cours d'enquête familiale**

QUAND FAUT-IL EVOQUER UN DEFICIT IMMUNITAIRE ?

10 SIGNES CLINIQUES D'ALERTE D'UN DIP CHEZ L'ENFANT POUR UN DIAGNOSTIC PRECOCE

- Maladies encore trop méconnues dont le diagnostic précoce est très important.

1. Plus de 8 infections des oreilles par an
2. Plus de 2 sinusites par an
3. Plus de 2 mois de traitement antibiotique par an
4. 2 pneumonies par an
5. Ralentissement de la croissance
6. Des épisodes de forte fièvre
7. Une infection par champignons persistante dans la bouche ou sur la peau
8. La nécessité d'un traitement antibiotique par voie i.v.
9. 2 infections sévères dans l'année
10. Des cas connus d'immunodéficience dans la famille.

12 SIGNES CLINIQUES D'ALERTE D'UN DIP CHEZ L'ADULTE POUR UN DIAGNOSTIC PRECOCE

- Maladies encore trop méconnues dont le diagnostic précoce est très important.

1. Plus de 2 otites par an
2. Plus de 2 sinusites aigues ou sinusites chroniques
3. Plus de 2 mois de traitement antibiotique par an et/ou nécessité d'un traitement antibiotique par voie intraveineuse
4. 2 pneumopathies dans l'année
5. Diarrhée chronique avec perte de poids
6. Episodes de fièvre importante inexpliquée
7. Mycose cutanéo-muqueuse persistante
8. 2 infections graves dans l'année
9. Cas d'immunodéficience connu dans la famille
10. Manifestation auto-immunes et /ou granulomatose
11. Infections virales répétées ou chroniques (Herpès, zona, verrues, aphtes, condylome, infections génitales chez la femme)
12. Dilatation des bronches et/ou bronchites répétées sans cause reconnue.

ATTEINTE DE L'IMMUNITE HUMORALE

- **Infections les plus fréquentes :**
  - **Voies aériennes supérieures (sinusites, otites)**
  - **Appareil broncho-pulmonaire.**
- **Conjonctivites et infections cutanées fréquentes**
- **Souvent septicémie ou méningite, rarement ostéomyélite**
- **Diarrhée infectieuse**
- **Germes en cause : Bactéries pyogènes encapsulées et extracellulaires**
  - **Pneumocoques, streptocoques**
  - **Méningocoques**
  - **Haemophilus**
  - **Pseudomonas**

ATTEINTE DE L'IMMUNITE CELLULAIRE

- Infections surtout virales (zona, rougeole mortelle)
- Candidoses parfois extensives
- Bécégite mortelle, **vaccine généralisée** ; poliomyélite après vaccination orale
- Germes en cause :
  - **Pneumocystis carnii,**
  - **Candida albicans et autres**
  - Virus et autres bactéries intra-cellulaires

EXPLORATION DES DEFICITS IMMUNITAIRES

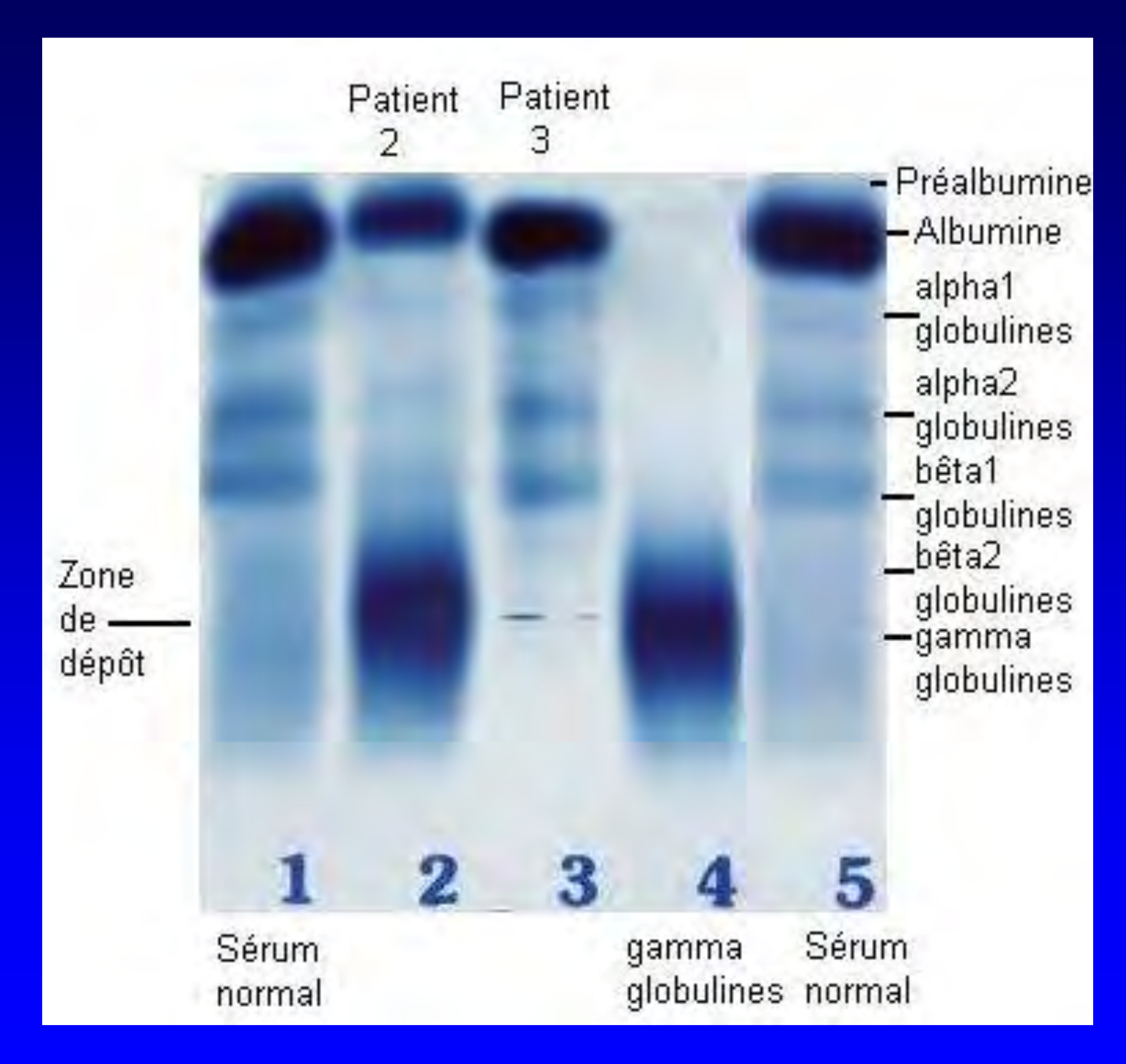
EXPLORATION DE L'IMMUNITE HUMORALE

1. Evaluations préliminaires

- Protidémie
- Electrophorèse
- Analyse immuno-électrophorétique

2. Mesure spécifique des Ig

- Diverses méthodes disponibles
- Tenir compte de certains facteurs de variabilité :
  - Age
  - Environnement
  - Individu
- IgG $<$ 2g/l : valeur seuil si symptômes significatifs
- Ne pas utiliser les concentrations d'Ig comme seul critère de diagnostic des DIP
  - Déficits sélectifs d'une seule classe d'Ig sans symptômes significatifs
  - IgA indécelable chez environ 0,03 à 0,20 % de la population normale
  - Concentrations normales d'Ig n'excluent pas un déficit en Ac


Patient 2
Patient 3
Préalbumine
Albumine
alpha1 globulines
alpha2 globulines
bêta1 globulines
bêta2 globulines
gamma globulines
Zone de dépôt
1
2
3
4
5
Sérum normal
gamma globulines
Sérum normal

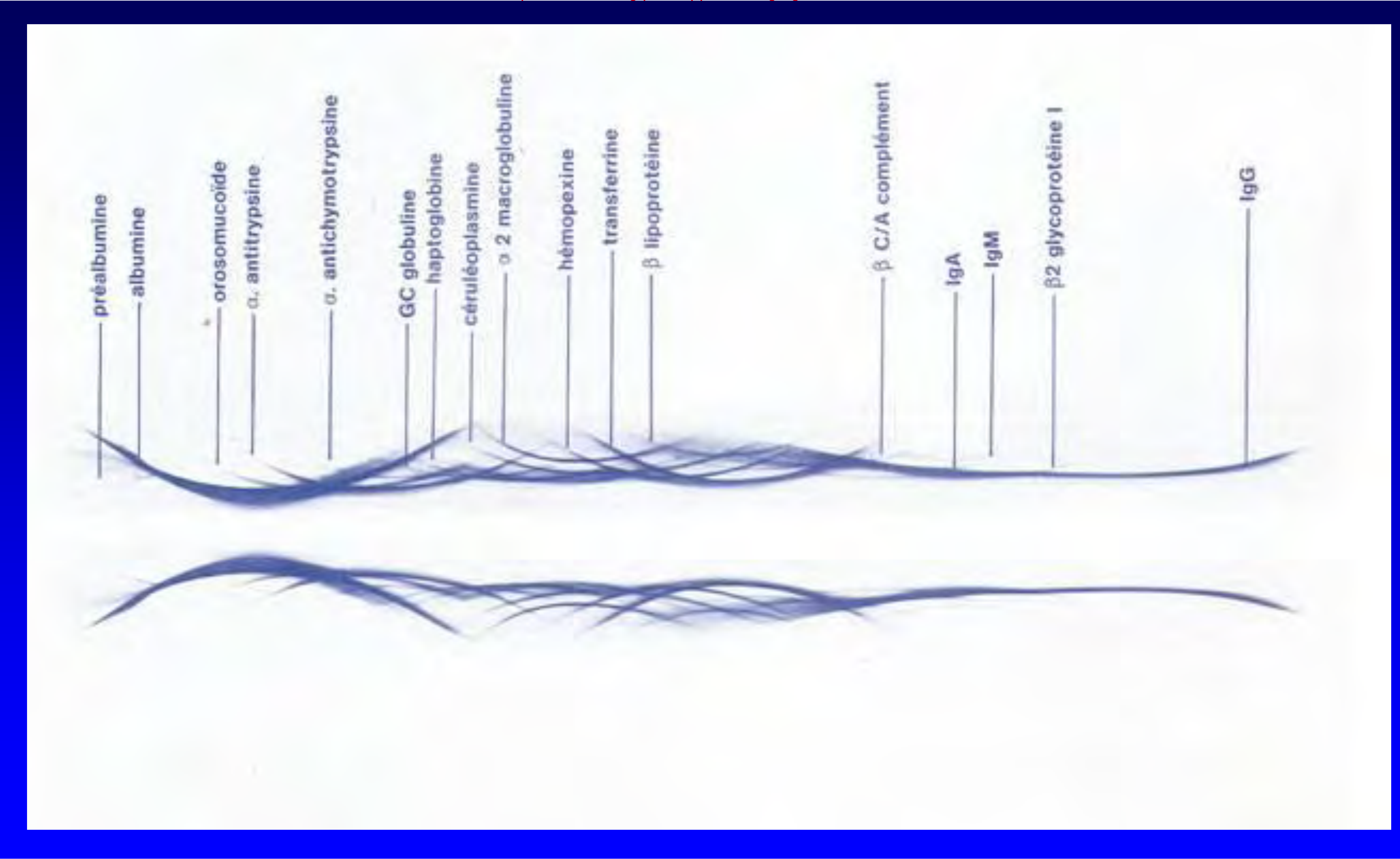
EXPLORATION DE L'IMMUNITE HUMORALE

1. Evaluations préliminaires

- Protidémie
- Electrophorèse
- Analyse immuno-électrophorétique

2. Mesure spécifique des Ig

- Diverses méthodes disponibles
- Tenir compte de certains facteurs de variabilité :
  - Age
  - Environnement
  - Individu
- IgG < 2g/l : valeur seuil si symptômes significatifs
- Ne pas utiliser les concentrations d'Ig comme seul critère de diagnostic des DIP
  - Déficits sélectifs d'une seule classe d'Ig sans symptômes significatifs
  - IgA indécelable chez environ 0,03 à 0,20 % de la population normale
  - Concentrations normales d'Ig n'excluent pas un déficit en Ac


préalbumine
albumine
orosomucoïde
α. antitrypsine
α. antichymotrypsine
GC globuline
haptoglobine
céruléoplasmine
α 2 macroglobuline
hémopexine
transferrine
β lipoprotéine
β C/A complément
IgA
IgM
β2 glycoprotéine I
IgG

EXPLORATION DE L'IMMUNITE HUMORALE

1. Evaluations préliminaires

- Protidémie
- Electrophorèse
- Analyse immuno-électrophorétique

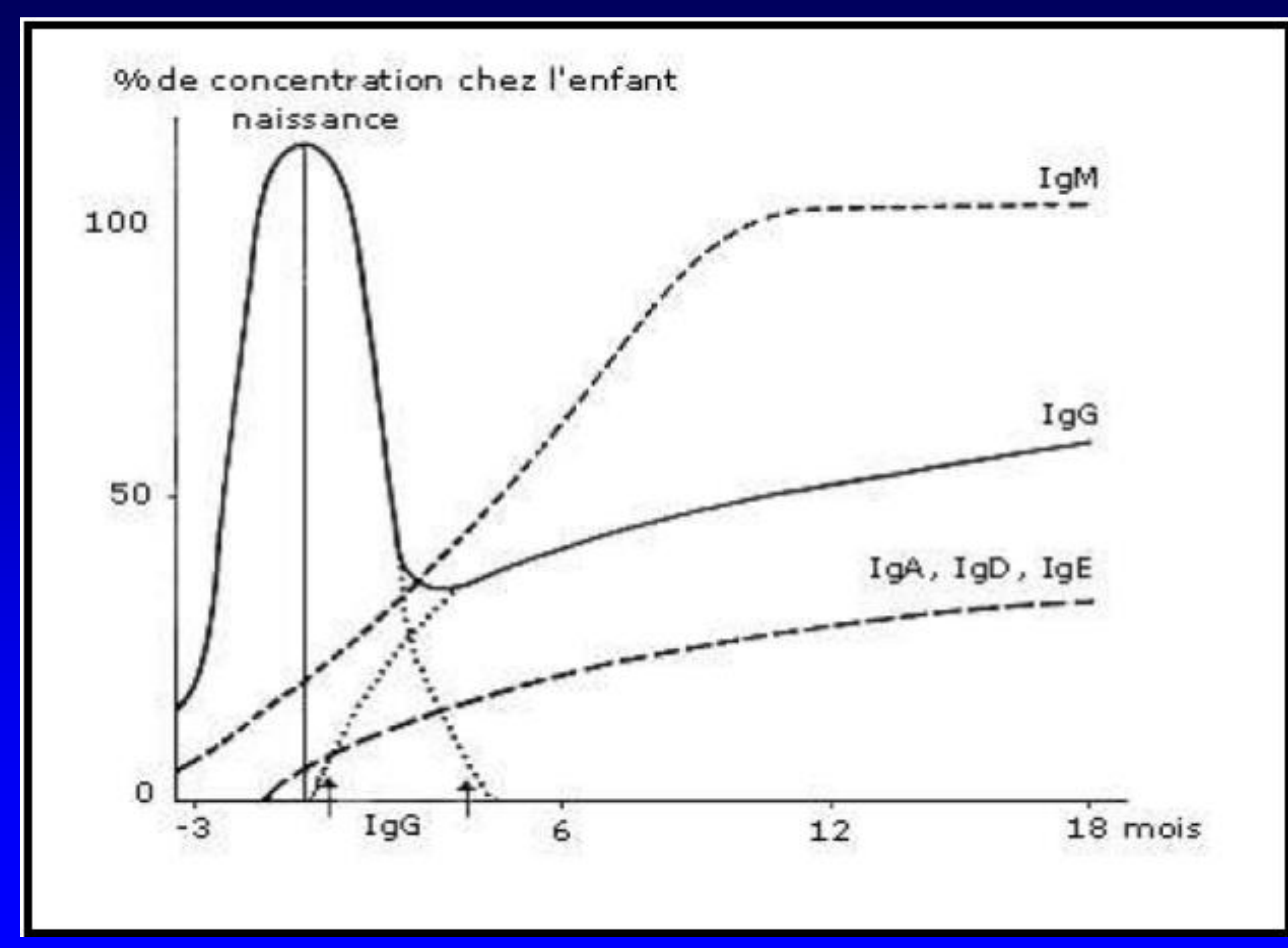
2. Mesure spécifique des Ig

- Diverses méthodes disponibles
- Tenir compte de certains facteurs de variabilité :
  - Age
  - Environnement
  - Individu
- IgG < 2g/l : valeur seuil si symptômes significatifs
- Ne pas utiliser les concentrations d'Ig comme seul critère de diagnostic des DIP
  - Déficits sélectifs d'une seule classe d'Ig sans symptômes significatifs
  - IgA indécelable chez environ 0,03 à 0,20 % de la population normale
  - Concentrations normales d'Ig n'excluent pas un déficit en Ac

EXPLORATION DE L'IMMUNITE HUMORALE

3. Evaluation de la formation des Ac après immunisation

- *Ac naturels* :
  - Isohémagglutinines A et B
  - Hétéroagglutinines et hétérolysines (contre GRM, GRL)
  - Aslo et Ac bactéricides contre E. coli très utiles pour le dépistage
- *Après vaccination* :
  - Chez les enfants qui n'ont pas été vaccinés
    - Vaccin DT aux doses recommandées ; sang prélevé 2 semaines après chaque injection pour titrer les Ac anti-tétaniques
  - Sujet déjà vacciné :
    - 1 injection de rappel DT ou DTCP puis titrage des Ac
- *Après immunisation active avec Ag particulier*
  - Bactériophage Φx174
  - Polyoside d'H. influenzae, Polyosides A, C ou A+C de N. meningitidis
  - Flagelline monomère
  - Polyoside du pneumocoque


% de concentration chez l'enfant
naissance
100
50
0
IgM
IgG
IgA , IgD , IgE
-3
IgG
6
12
18 mois

EXPLORATION DE L'IMMUNITE HUMORALE

4. Exploration des lymphocytes B

- *Dénombrement des lymphocytes B* : grâce à leurs marqueurs
  - Ig de surface (Igs) : IF avec anti-Kappa/Lambda
  - Récepteur pour EBV
  - RFc
  - Ag des cellules B : CD19, CD20, CD21
  - 10 à 20 % des ly circulants ont les marqueurs de surface des ly B
  - 0,6 % des cellules de MO normale ont des IgM intracytoplasmique sans Igs (pré-B)
- Stimulation in-vitro de la biosynthèse des Ig par les ly B
  - Etudier les défauts de maturation des LyB en plasmocytes sécrétants des Ac :
    - TTL avec PWM, extraits de nocardia, lysats de staphylocoques, EBV,
    - TTL avec lymphokines

EXPLORATION DE L'IMMUNITE CELLULAIRE

1. **Epreuves in-vivo** : ***Réaction cutanées de type retardée (HSR type IV)***
   - Recherche d'une immunité préexistante vis-à-vis d'antigènes communs :
   - Ag ourlien (rougeole), Trychophytine, PPD, Candidine
   - SK-SD, Anatoxines, tétanique et diphtérique
   - Test au DNCB
2. **Epreuves in-vitro**
   - Numération des lyT
     - Technique des rosettes mouton : rosettes E
     - 55 – 74 % des ly normaux du sang périphérique
     - Tests d'IF avec des Ac spécifiques de cellules T (CD3,CD6,CD11)
     - Sous-populations des ly T : CD4 et CD8
     - Rapport CD4/CD8 # 2-3
   - Stimulation des lyT in-vitro : TTL classique
     - Mitogènes non spécifiques : PHA, ConA
     - Mitogènes spécifiques : PPD, candidine, SK-SD,
     - MLR avec cellules allogéniques mitomycinées

EXPLORATION DE L'IMMUNITE CELLULAIRE

3. Mesure des fonctions régulatrices des cellules T.

- *Déficit de l'activité des cellules TH*
  - 1ère expérience
    - Cellules B + Mϕ normaux du sang périphérique débarrassés des lyT
      +
    - LyT du malade irradiés à dose de 1 à 2 KR (l'irradiation supprime Ts)
  - 2ème expérience
    - Cellules B + Mϕ du sang périphérique du malade sans cellules T
      +
    - LyT normaux irradiés
- *Accroissement de l'activité Ts*
  - Cellules T du malade (PBL)
    +
  - Cellules B normales (PBL)

  } Evaluer la biosynthèse des Ig

EXPLORATION DE L'IMMUNITE CELLULAIRE

4. Explorations spéciales : dans le cas de certains DIP

- ADA → DIMG ; PNP → Déficit en cellules T
- Alpha-1 FP → Ataxie télangiectasie
- TCII → Anémie avec vit B12 normale
- Ac cytotoxiques anti-ly B ou T

DEFICITS IMMUNITAIRES SPECIFIQUES PRIMITIFS

MORPHOLOGIE -HEMATOLOGIE

1. *Sang périphérique*
   - Enfant : lymphocytes < 1000 / mm^3 en faveur d'un DI
   - Mais lymphopénie n'est pas synonyme de DI grave :
     - Secondaire infection virale, malnutrition, déperdition gastro intestinale , MAI
   - Taux normaux de lymphocytes : n'excluent pas un DIMG
   - Nourrisson masculin : plaquettes petites et abaissées : Wiskott-Aldrich
   - Anémie : certains DI avec anémie mégaloblastique + déficit en TCII

2. *Moelle osseuse*
   - Indications importantes pour évaluer le déficit (plasmocytes, précurseurs)

3. *Biopsies :*
   - Rectale et intestinale
   - Cutanée
   - Ganglionnaire, thymique

4. *Chimérisme*

DEFICITS IMMUNITAIRES SPECIFIQUES PRIMITIFS

DIAGNOSTIC PRECOCE DES DIPS

1. *Symptômes précoces*
   - Infections répétées ou persistantes (muguet)
   - Croissance insuffisante
   - Diarrhée, eczéma
   - ATCD familiaux à prendre en considération.
2. *Epreuves de diagnostic prénatal :*
   - Fibroblaste du liquide amniotique : déficit en ADA ou en PNP
   - Détermination du sexe du foetus (maladies héréditaires liées au sexe)
3. *Epreuve sur sang de cordon :*
   - Rosettes E
   - TTL à la PHA
   - IFI pour déceler une éventuelle agammaglobulinémie liée au sexe
4. *Epreuves pratiquées pendant les 1ères semaines de la vie : taux des IgM*
   - Taux très bas d'IgM à la 2ème semaine ou après :
     - Agammaglobulinémie liée au sexe
     - Autres déficits pan-immunoglobuliniques

CLASSIFICATION DES DIP

DI congénitaux ou primitifs

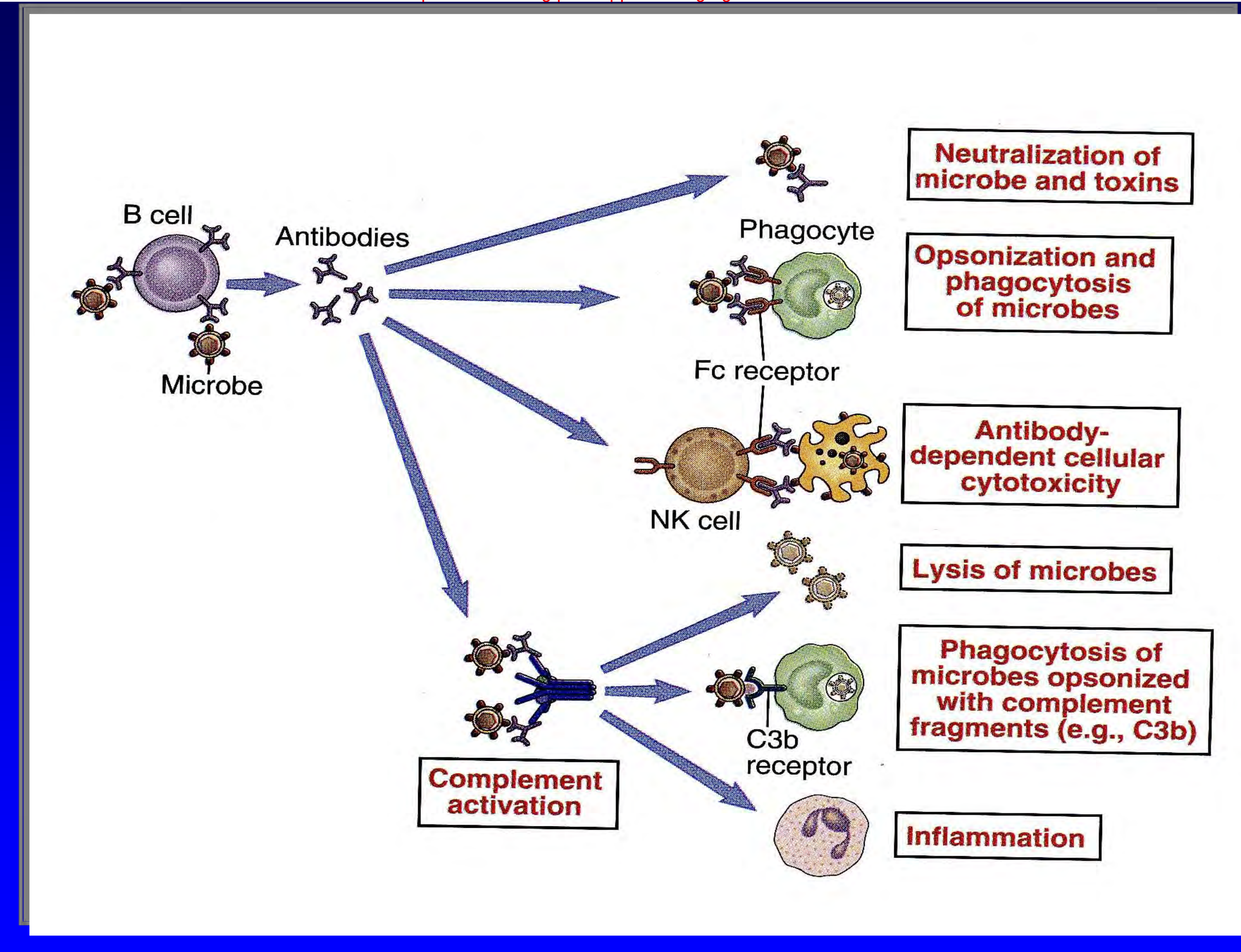
– Lignée B
– Lignée T
– Combinés T et B
– Immunité naturelle

DI acquis ou secondaires

- **Secondaires à une maladie :**
  - Infections, cancers …
- **Iatrogéniques :**
  - Chimiothérapie, vieillissement….

DEFICITS PRIMITIFS DE LA LIGNEE B

Eventail très vaste d'affections classées habituellement en trois catégories

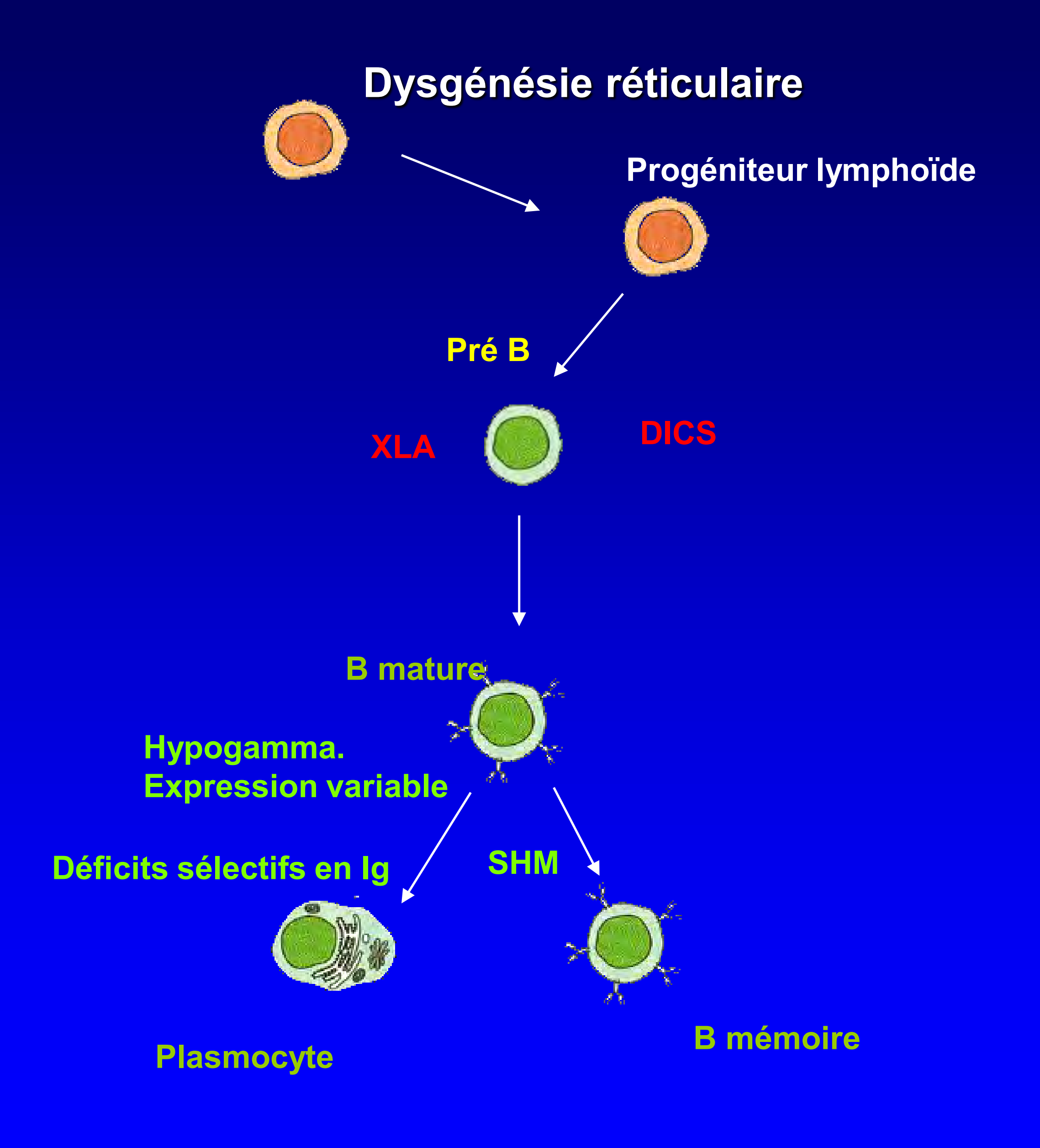

B cell
Antibodies
Microbe
Neutralization of microbe and toxins
Phagocyte
Opsonization and phagocytosis of microbes
Fc receptor
Antibody-dependent cellular cytotoxicity
NK cell
Lysis of microbes
Phagocytosis of microbes opsonized with complement fragments (e.g., C3b)
C3b receptor
Complement activation
Inflammation

DEFICITS PRIMITIFS DE LA LIGNEE B

- 75% des DIP Homme
- Après 5 à 6 mois
- Infections respiratoires récurrentes et intestinales
- Auto-immunité et cancers

- **Déficits de tous les isotypes**
  - ✓**Agammaglobulinémie liée à l'X**
  - ✓**Hypogammaglobulinémie à expression variable**
  - ✓**Hypogammaglobulinémie transitoire du jeune enfant**

- **Déficits sélectifs**
  - ✓**Syndrome Hyper IgM**
  - ✓**Déficits en IgA**
  - ✓**Déficits en sous classes des IgG**


Dysgénésie réticulaire
Progéniteur lymphoïde
Pré B
XLA
DICS
B mature
Hypogamma.
Expression variable
Déficits sélectifs en Ig
SHM
Plasmocyte
B mémoire

DEFICIT A PREDOMINANCE HUMORALE:

1. Agammaglobulinémie infantile liée au sexe (XLA, Bruton)

Très rare : 1/1000 000

- Diagnostic porté chez un **garçon** présentant:
  - Infections bactériennes sévères entre **3ème et 6ème mois**
  - **IgG sériques < 2 g/l** (absence des autres classes d'Ig)
  - Absence de cellules B circulantes
  - ***Immunité cellulaire normale***
- Mécanisme : Trouble **intrinsèque** de la lignée B
  - Défaut précoce de différenciation
  - Présence de cellules pré-B avec IgM intracytoplasmiques
  - **Déficit en protéine-tyrosine kinase (Btk)**
- TRT : ATB, gammaglobulinothérapie
  Diagnostic prénatal

DEFICIT A PREDOMINANCE HUMORALE:

2. Hypogammaglobulinémies communes d’expression variable

- ✓ Groupe de maladies très hétérogènes touchant les deux sexes
- ✓ DI congénitaux ou acquis révélés vers 2 - 3 ans ou plus (20 et 30 ans)
- ✓ ATCD familiaux de DI de type varié
- ✓ DI moins pur que dans l’agammaglobulinémie liée au sexe
- ✓ Plus fréquent que le Bruton
- ✓ Rechercher toujours une association avec une hémopathie maligne
- ✓ Cliniquement :
  - o Infections fréquentes et sévères,
  - o Bronchiectasies ; syndrome de malabsorption digestive, MAI
  - o Parfois association d’un thymome, sarcome ou réticulosarcome ou autre
  - o Amylose
  - o Splénomégalies ou adénopathies dans certains cas.

- ✓ Ig ↓↓ (IgG < 5 g/L, IgM et IgA < 0,5 g/L) ; taux variables d’un malade à l’autre
- ✓ Trouble de la différenciation du ly B en plasmocytes (C. germinatifs rares)
- ✓ Anomalie au niveau des cellules B ou au niveau des cellules Th
- ✓ Certains cas : excès d’activité Ts

DEFICIT A PREDOMINANCE HUMORALE:

3. Déficit sélectif en IgA

- ✓ Le seul déficit sélectif fréquent et bien caractérisé
- ✓ Le plus fréquent chez les caucasiens : 1/ 1000
- ✓ Souvent asymptomatique, sinon infections sinusiennes et respiratoires
- ✓ Ig A circulantes < 0.05 g/L, augmentation fréquente des IgG et IgM
- ✓ Souvent associé :
  - au déficit en IgG2 et IgG4
  - à des maladies auto-immunes: PR, LED, dermatomyosite
- ✓ Etiologie : ?
  - o Trouble de la différenciation terminale des ly B sIgA+ en plasmocytes à IgA
  - o Troubles de l'IgA sécrétoire
- ✓ Fréquence des Ac anti IgA
- ✓ Transfusion



DEFICIT A PREDOMINANCE HUMORALE:

4. Autres déficits sélectifs

a) Déficits en sous classes d'IgG

- Isolés ou associés (IgA)
- Clinique :
  - IgG2 : infections *S. pneumoniae* et *H. influenzae*
  - IgG1 et IgG3 : défaut de l'immunité anti infectieuse
- Concentration totale des IgG peut être normale
- Etiologie : ?, anomalie des cytokines

b) Déficit sélectif en IgM : transmission autosomale dominante

c) Déficit en IgE : décrit chez des sujets « sains » et dans l'ataxie télangiectasie

d) Déficit en chaînes légères : en particulier chaînes kappa

DEFICIT A PREDOMINANCE HUMORALE:

5. Autres déficits humoraux

a) Déficit en transcobalamine II

- Rares syndromes associant :
  - Pan-hypogammaglobulinémie,
  - Trouble de la phagocytose
  - Anémie mégaloblastique + atrophie des villosités intestinales
- Absence de plasmocytes ; Ly B normaux
- Rôle de la vit B12 dans différenciation terminale des ly B

b) Déficit immunitaire avec hyper-IgM

- Asymptomatique jusqu'à 1 ou 2 ans, puis infections
- Augmentation polyclonale des IgM
- Absence presque totale d'IgG et IgA
  - Présence de lyB sIgM+ et sIgD+
  - Absence de lyB sIgA+ et sIgG+
- Etiologies du syndrome :
  - Si lié à l'X : mutation CD 40 ligand (CD154)
  - Si autosomal : ?
- Traitement : Immunoglobulines et antibiotiques

AUTRES DEFICITS HUMORAUX

c) Déficits immunitaires humoraux normo ou hyper-gammaglobulinémiques

- Susceptibilité anormale aux infections en particulier bactériennes
- Mauvaise réponse humorale pour certains Ag
- Pas d'hypogammaglobulinémie
- IMC normale
- Parfois hypergamma + MAI

d) Hypogammaglobulinémie avec auto-Ac anti-lymphocytes B

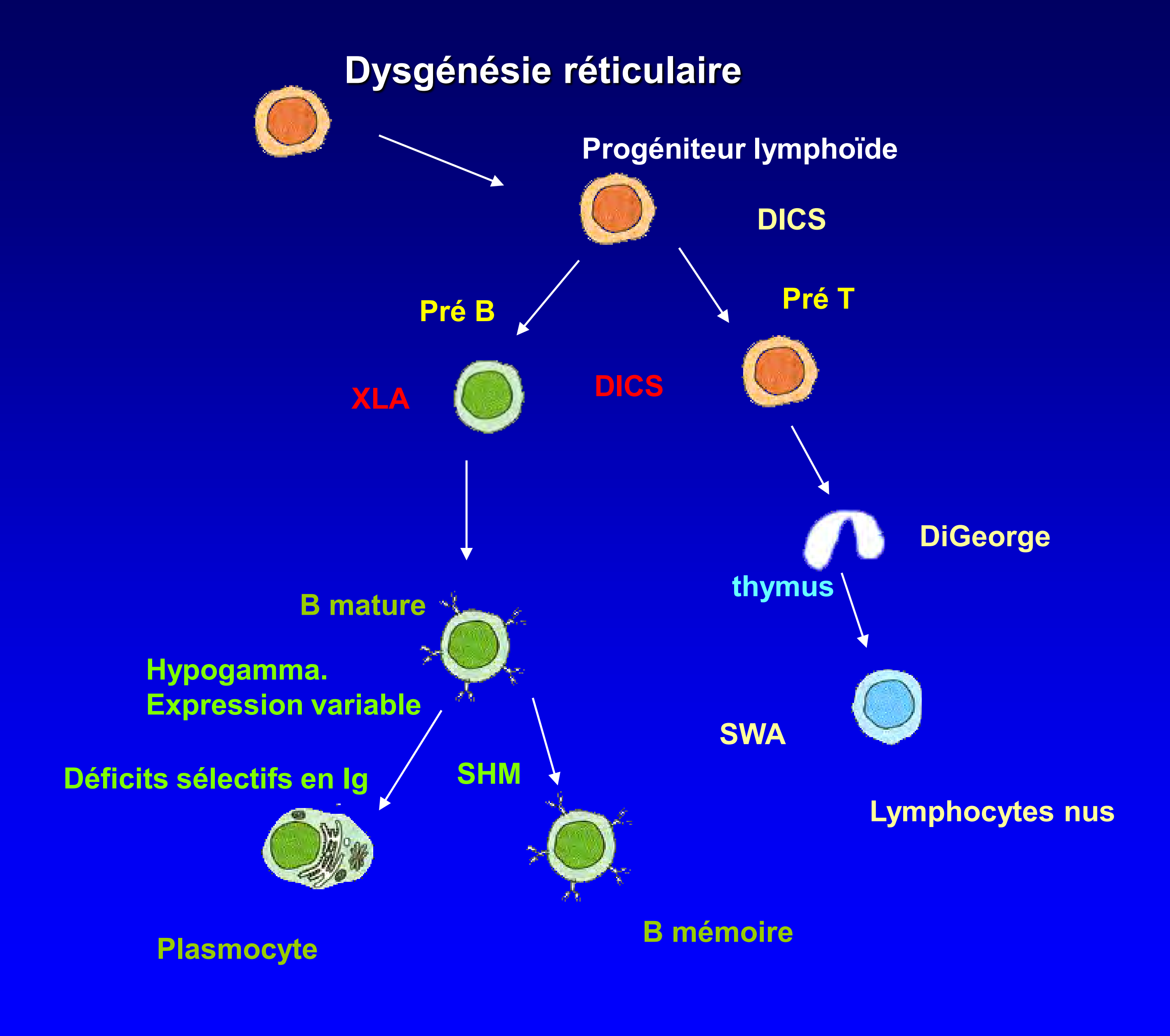
- Déficits rares avec auto-anticorps lympho-cytotoxiques

e) Hypogammaglobulinémie transitoire du nourrisson

- Certains nourrissons (entre 6 mois et 2 ans)
- Retard de synthèse des Ig
- Infections répétées parfois graves
- Observée dans les 2 sexes.

DEFICITS PRIMITIFS DE LA LIGNEE T

déficits liés à des anomalies du thymus
(athymie ou hypoplasie thymique)


Dysgénésie réticulaire
Progéniteur lymphoïde
DICS
Pré B
Pré T
XLA
DICS
DiGeorge
thymus
B mature
Hypogamma.
Expression variable
SWA
Déficits sélectifs en Ig
SHM
Lymphocytes nus
B mémoire
Plasmocyte

DEFICITS PRIMITIFS DE LA LIGNEE T

- 25% des DIP Homme
- Précoces
- Infections à germes opportunistes intra cellulaires
- Retard staturopondéral

Di George

DICS

T- B+ NK- : chaîne γc des R-IL2, Jak3
T- B- NK- : ADA, PNP et dysgénésie réticulaire
T- B- NK + : RAG1 RAG2 et ARTEMIS

Autres DHT

CD3 / TCR
ZAP 70
HLA, molécules d'adhésion
Wiskott-Aldrich
Ataxie télangiectasie

• DI GEORGE

- ✓ Embryopathie: absence de développement des 3ème et 4ème arcs branchiaux
- ✓ Syndrome **rare** défini par une **absence congénitale** de para thyroïde et d'épithélium thymique
  - Beaucoup de formes incomplètes
- ✓ Malformation du :
  - Cœur
  - Face
- ✓ Signe le plus précoce: tétanie hypocalcémique néonatale
- ✓ Lymphocytes B normaux voire élevés
- ✓ Ig normales; réponse humorale ↓ pour certains Ag (défaut de « help »)
- ✓ Déficit variable en cellules T ⇨ **Absence de ly T circulants**
- ✓ **IMC profondément altérée**
- ✓ **Infections** : surtout virales, mycosiques ou à P. carinii
- ✓ Délétion q11du X22
- ✓ Traitement : Allogreffe, hormones thymiques, greffes de cellules thymiques



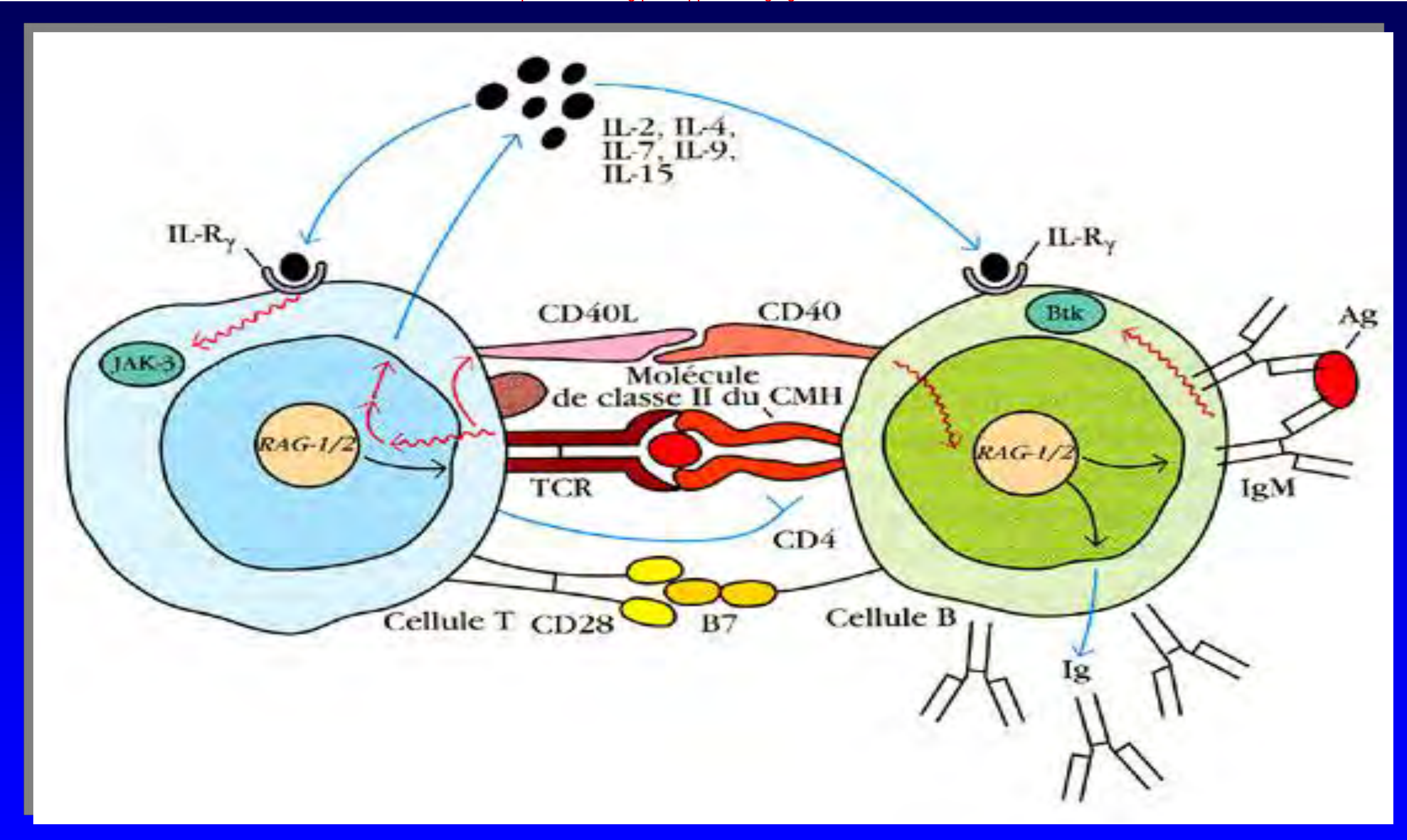
DEFICITS A PREDOMINANCE CELLULAIRE

2. Syndrome de Hong et Good

- Embryopathie distincte du Di-George
- Absence de développement des 2ème et 3ème arcs branchiaux
- Hypoplasie thymique avec absence de thyroïde

3. Nezelof : Hypoplasie thymique avec lymphopénie autosomale récessive :

- Hypoplasie thymique profonde
- Absence des corpuscules de Hassal
- IMC profondément altérée
- Taux normaux d'Ig
- Maladie génétique TAR
- DIMG pour certains auteurs (net déficit observé de réponse en Ac)



IL-2, IL-4,
IL-7, IL-9,
IL-15
IL-Rγ
IL-Rγ
JAK-3
Btk
CD40L
CD40
Ag
Molécule
de classe II du CMH
RAG-1/2
RAG-1/2
TCR
IgM
CD4
Cellule T
CD28
B7
Cellule B
Ig

DEFICITS IMMUNITAIRES MIXTES

ATTEINTE DES LIGNEES T ET B

DEFICITS IMMUNITAIRES MIXTES

1. DICS ou DIMG

a) Clinique

- Formes les plus sévères de DI
- Très jeunes enfants
- Infections dès les premiers mois de la vie :
  - gram+ et gram– , P carinii, virus, mycoses.
- Diarrhées graves fréquentes,
- Rash morbiliformes assez fréquents
- Parfois anémie hémolytique et thrombopénie
- Symptomatologie en partie due à une réaction GvH (état de chimérisme)
- Hypoplasie thymique avec atteinte concomitante de l'immunité humorale
- Grande hétérogénéité de ce syndrome

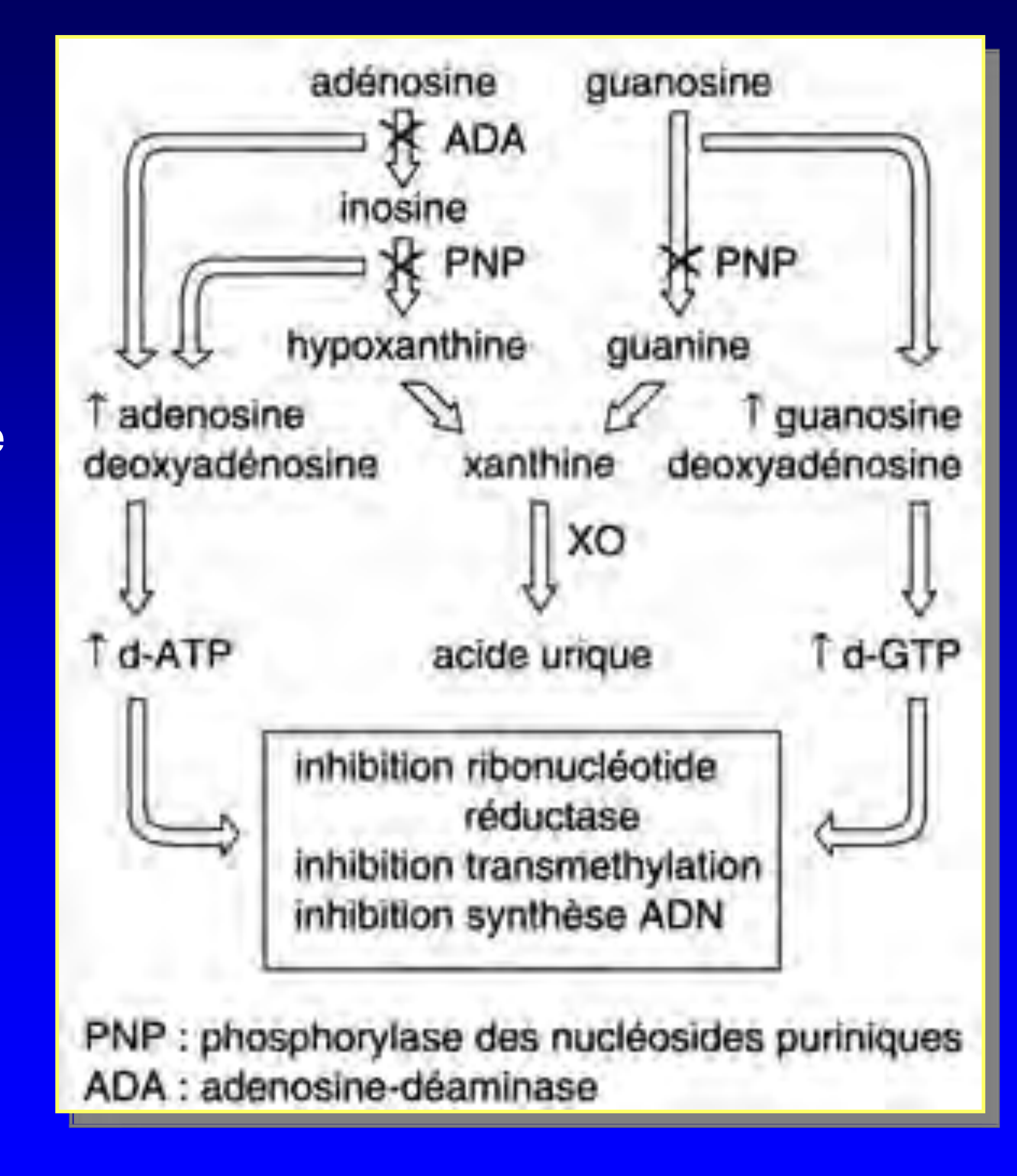
- **DICS**

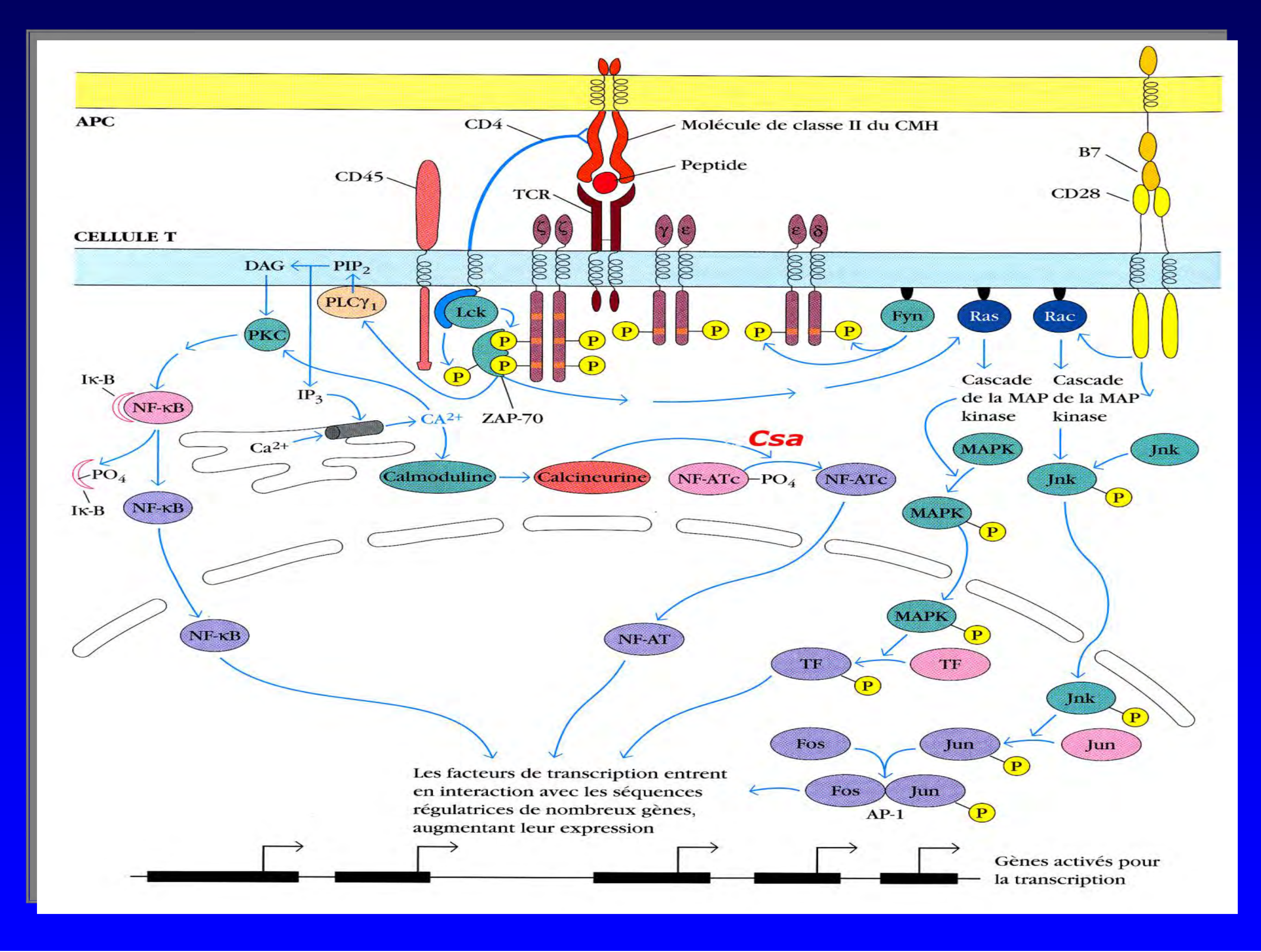
  - Groupe hétérogène
  - 9 anomalies moléculaires connues = 90% des cas
  - Profonde lymphopénie

  ✓Liés à l'X :
    - 50 à 60 % des DICS
    - Mutation de la chaîne γc des R-IL2, IL7, IL9, IL15 et IL21
    - Ig diminuées
    - Greffe de moelle osseuse

✓Autosomique :

- Déficit en ADA
  - 20 % des DICS
  - Effet sur les T et B
  - Lymphopénie profonde
  - Atteintes osseuses, neurologiques et hépatiques
- Déficit en PNP
  - Effet plus marqué sur les T que les B
- Transplantation médullaire

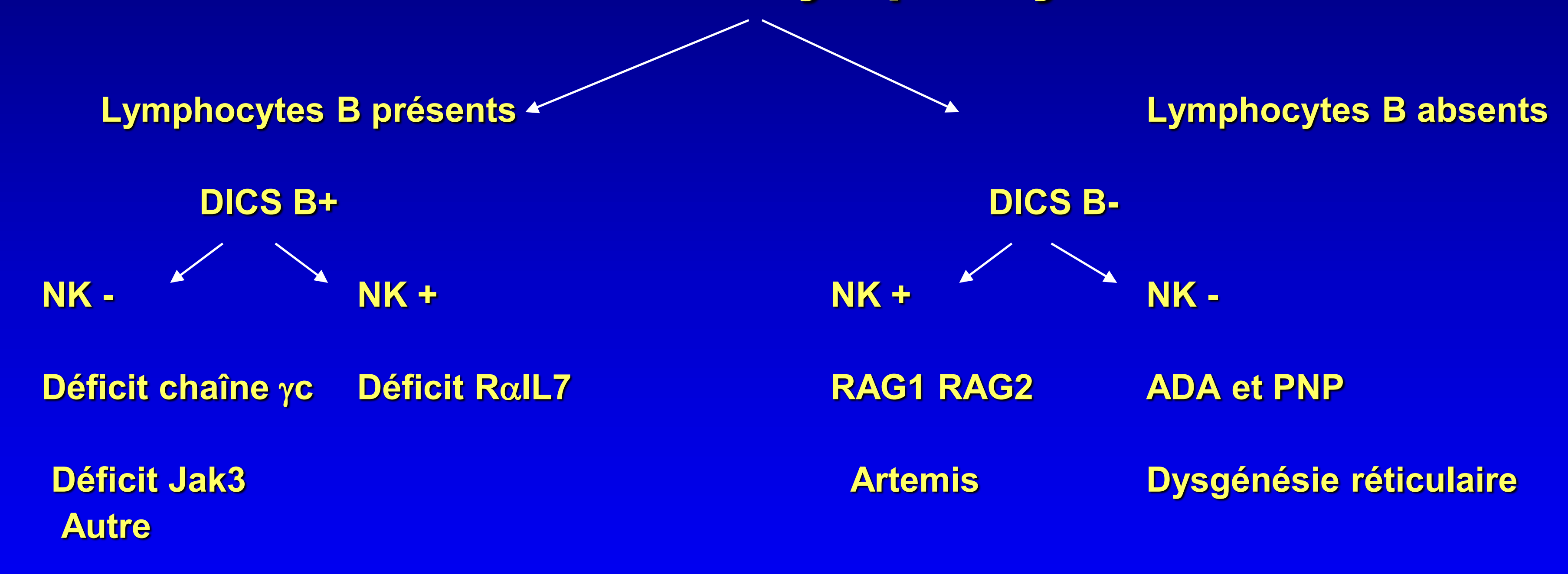



APC
CD4
Molécule de classe II du CMH
Peptide
B7
CD28
CD45
TCR
CELLULE T
DAG
PIP2
PLCγ1
Lck
ZAP-70
Fyn
Ras
Rac
PKC
Iκ-B
NF-κB
IP3
CA2+
Ca2+
Calmoduline
Calcineurine
Csa
NF-ATc
PO4
NF-AT
Cascade de la MAP kinase
MAPK
Jnk
TF
Fos
Jun
AP-1
P
Les facteurs de transcription entrent en interaction avec les séquences régulatrices de nombreux gènes, augmentant leur expression
Gènes activés pour la transcription

- Mutations de RAG1et RAG2
  - Anomalies de la recombinaison V(D)J:
    - Assemblage des gènes codant pour les chaînes des Ig et du TCR
    - Pas de système immunitaire fonctionnel
- ARTEMIS
  - Radiosensibilité accrue
  - Mutation d'un nouveau gène (chr10) impliqué dans la recombinaison et la réparation de l'ADN

RAG : recombination-activating gene

DICS-Classification



D'après Pr Y. BERTRAND

- **Autres**

  - ✓ CD3 / TCR
  - ✓ ZAP 70
  - ✓ HLA I et II (syndrome des lymphocytes dénudés)
  - ✓ Molécules d'adhésion (LAD)
  - ✓ Wiskott-Aldrich :
    - Eczéma, thrombocytopénie, infections
    - Mutation de la protéine WASP
  - ✓ Ataxie-télangiectasie :
    - Défaut de réparation de l'ADN
    - Souvent associé à un lymphome

DEFICITS IMMUNITAIRES MIXTES

2. SYNDROME DE WISKOTT-ALDRICH

- Affection réunissant 3 symptomes :
  - **Thrombopénie, eczéma, syndrome de DI**
- Maladie génétique TR liée au sexe
- DI en Ig inconstant : **habituellement ↓↓ IgM et IgA**
- Hypercatabolisme des 3 classes d'Ig et de l'albumine
- Troubles de l'immunité à médiation cellulaire:
  - IDR négatives, absence de réponse au DNCB
- Nombre de ly T normal ; TTL non perturbé en général
- Thrombopénie due à une anomalie corpusculaire.
- **Trouble fondamental concerne la réponse aux Ag dits « T-indépendants »**

DEFICITS IMMUNITAIRES MIXTES

3. **ATAXIE-TELANGIECTASIE** (syndrome de Louise Bar)

- Affection génétique autosomique récessive comportant 3 syndromes:
  - **Syndrome de DI**
  - **Syndrome cérébelleux**
  - **Télangiectasies muqueuses et cutanées**
- **IgA fréquemment basse ou nulle**
- D'autres déficits dissociés des Ig peuvent être observés
- En général absence ou diminution de l'IgA exocrine
- Hypercatabolisme de l'IgA (présence d'Ac anti-IgA ?)
- **IgE sériques généralement diminuées**
- Déficit de l'immunité cellulaire accentué : thymus atrophié sans corp. de Hassal
- **↑ des taux sérique de l'α-1FP**

DEFICITS IMMUNITAIRES MIXTES

4. DEFICIT IMMUNITAIRE AVEC THYMOME (syndrome de Good)

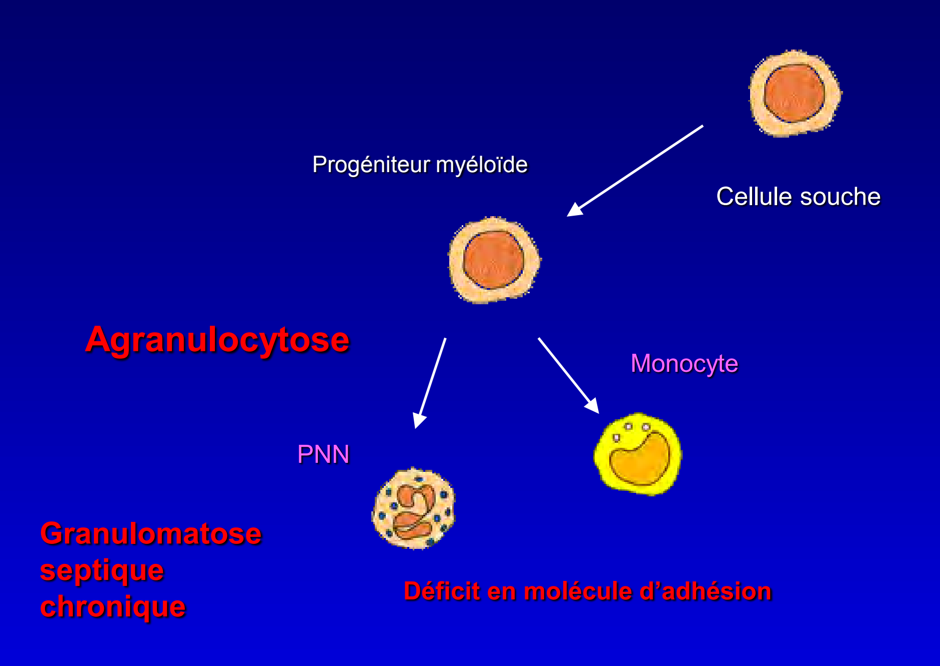
- Syndrome très rare
- Déficit en Ig habituellement profond et global
- Troubles de l'IMC modérés ou importants
- **Tumeurs thymique de type épithélial**
- Eosinopénie ; anémie érythroblastique
- **Absence de ly B circulants, pas de cellules pré-B dans la M.O.**
- **Trouble de maturation au niveau de la cellule souche B.**

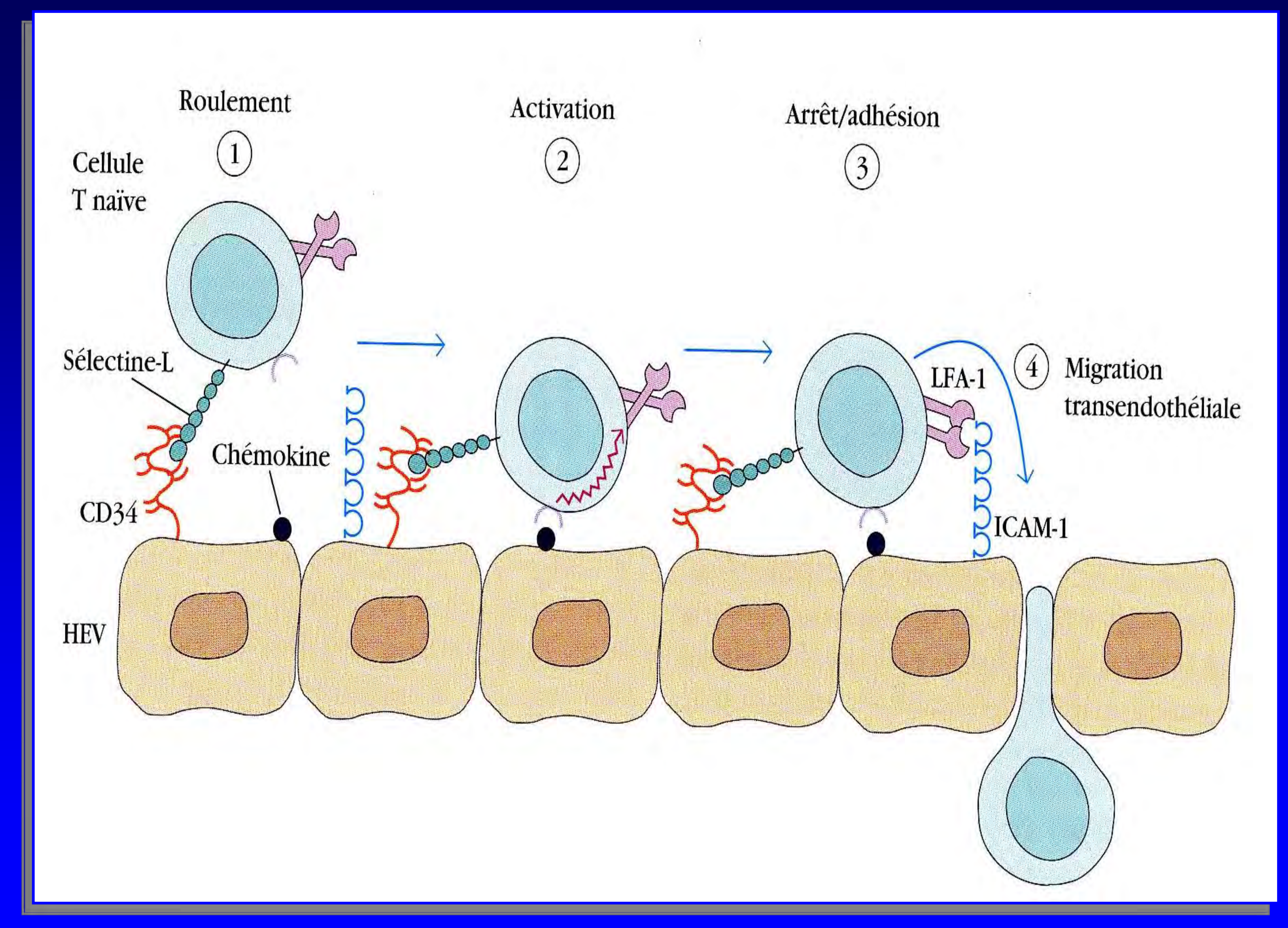
DEFICITS IMMUNITAIRES MIXTES

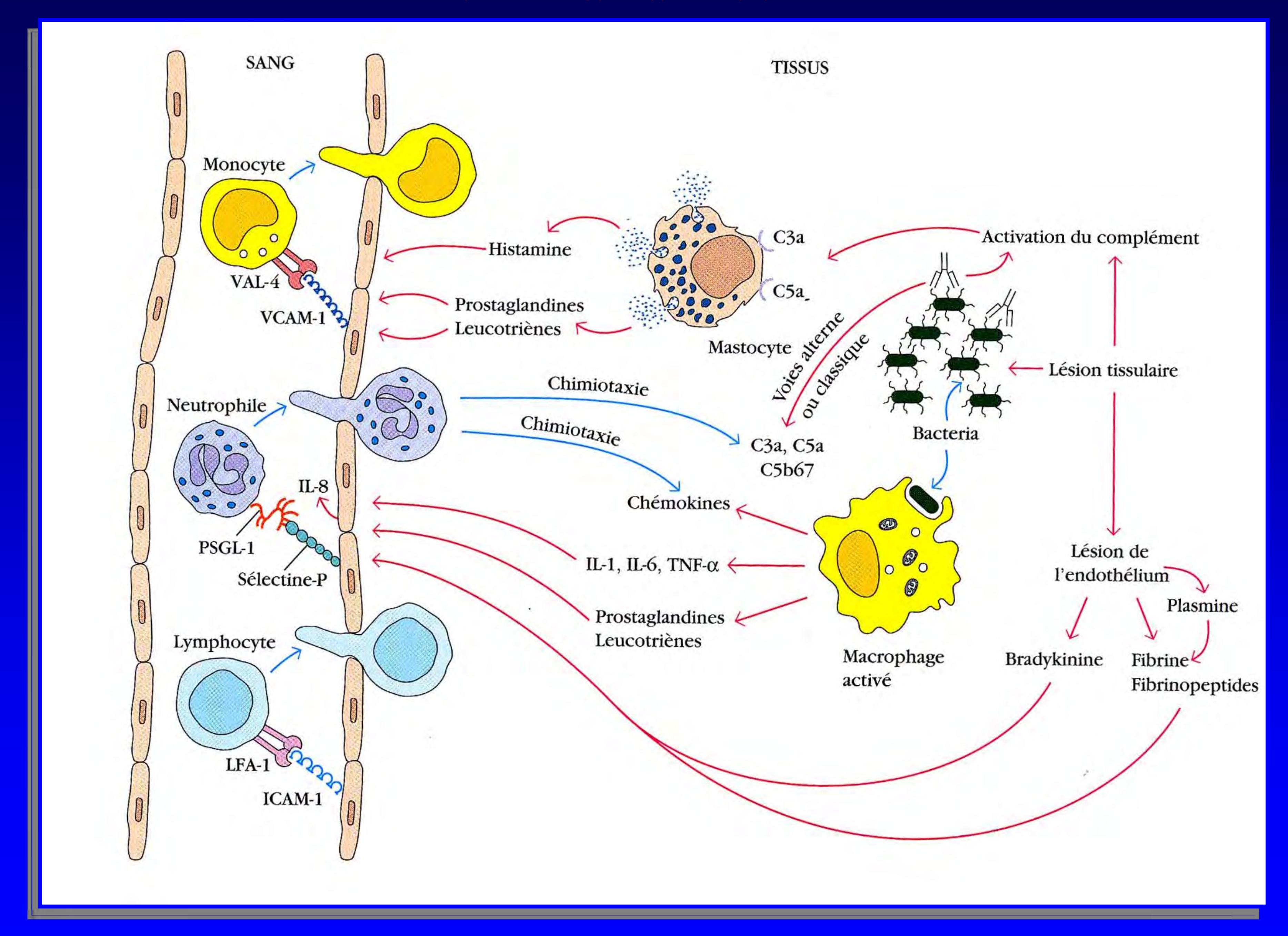
5. DEFICITS IMMUNITAIRES VARIABLES (D.I.V.)

- Ensemble très hétérogène
- **Prédominance des troubles de l'immunité humorale (en général)**
- Taux d'Ig variables d'un malade à l'autre :
  - IgM normale ou élevée avec ↓ IgG et IgA
  - IgG normale avec ↓ IgM et IgA
  - Diminution IgG, IgA et IgM
- **Troubles modérés de l'IMC avec possibilité d'aggravation**
- Date des premières manifestations : **variable 1ère enfance à l'âge adulte**
  - 1/3 cas : pas ou peu de lymphocytes B
  - 1/3 cas nombre appréciable de lymphocytes B mais inférieur à la normale
  - 1/3 cas nombre normal (voire même élevé) de lymphocytes B
- Déficit au niveau des cellules T :
  - Absence de production de lymphokines T ?
  - Hyperfonctionnement des cellules Ts ?
  - Ac lymphocytotoxiques ?

DEFICITS DE L'IMMUNITE NATURELLE


Cellule souche
Progéniteur myéloïde
Agranulocytose
Monocyte
PNN
Granulomatose
septique
chronique
Déficit en molécule d'adhésion


Roulement
1
Cellule
T naïve
Activation
2
Arrêt/adhésion
3
Sélectine-L
Chémokine
CD34
LFA-1
4 Migration
transendothéliale
ICAM-1
HEV


SANG
TISSUS
Monocyte
VAL-4
VCAM-1
Histamine
Prostaglandines
Leucotriènes
C3a
C5a
Mastocyte
Activation du complément
Voies alterne
ou classique
Lésion tissulaire
Bacteria
Neutrophile
Chimiotaxie
Chimiotaxie
C3a, C5a
C5b67
IL-8
Chémokines
PSGL-1
Sélectine-P
IL-1, IL-6, TNF-α
Prostaglandines
Leucotriènes
Macrophage
activé
Lésion de
l'endothélium
Plasmine
Bradykinine
Fibrine
Fibrinopeptides
Lymphocyte
LFA-1
ICAM-1

DEFICITS DE L'IMMUNITE NATURELLE

1. Déficits du système phagocytaire

- ✓ Réduction du nombre
  - Agranulocytose
  - Granulopénie
- ✓ Réduction de la fonction
  - Adhérence
  - Chimiotactisme
    - Leucocytes paresseux
    - Chediak- Higashi
  - Bactéricidie
    - Granulomatose septique chronique

DEFICITS DE L'IMMUNITE NATURELLE

1. DEFICIT DE LA PHAGOCYTOSE OU DE LA BACTERICIDIE

1°) Déficit de l'endocytose ou de la bactéricidie

a) Granulomatose septique liée au sexe

- Affection récessive **lié au chromosome X**
- Manifestations dès les premiers mois de la vie chez un garçon
  - Infections fréquentes à staphylocoques ou autres germes
  - Peau (pyodermite), ganglions (adénite suppurée), poumons, foie
  - Hépato-splénomégalie habituelle
- Histologie des lésions : **réaction granulomateuse**
- **Immunité cellulaire et humorale normales** (hypergamma + hyperleucocytose)
- Activité phagocytaire normale des Polynucléaires
- **Activité bactéricide des Polynucléaires très diminuée**
  - Anomalie du test de bactéricidie
  - **Anomalie du test de réduction du nitrobleu de tétrazolium (NBT)**
  - Défaut de production d'ions superoxydes (NADH ou NADPH oxydase)
- Traitement
  - Antibiothérapie au long cours : sulfamides ou ATB à pénétration cellulaire
  - Greffe de moelle osseuse - Thérapie génique

DEFICITS DE L'IMMUNITE NATURELLE

1. DEFICIT DE LA PHAGOCYTOSE OU DE LA BACTERICIDIE

b) Granulomatose septique autosomique récessive

- Tableau clinique comparable à la forme précédente
- Affecte aussi bien les garçons que les filles
- Anomalie moléculaire en cause différente :

c) Déficit en G6PD lié au sexe

- Manifestations infectieuses comparables
- Anémie hémolytique du fait du déficit en G6PD
- Transmission liée au chromosome X

d) Absence de cytochrome b : lié au chromosome X

- Susceptibilité aux infections comparable aux formes précédentes

e) Déficit en myéloperoxydase A.R.

- Fréquence importante des infections à candida, à staphylocoques …
- TRT : le même que celui de la granulomatose septique

DEFICITS DE L'IMMUNITE NATURELLE

2. DEFICIT DE LA MOBILITE OU DE L'ADHERENCE

a) Syndrome de Chediak-Higashi

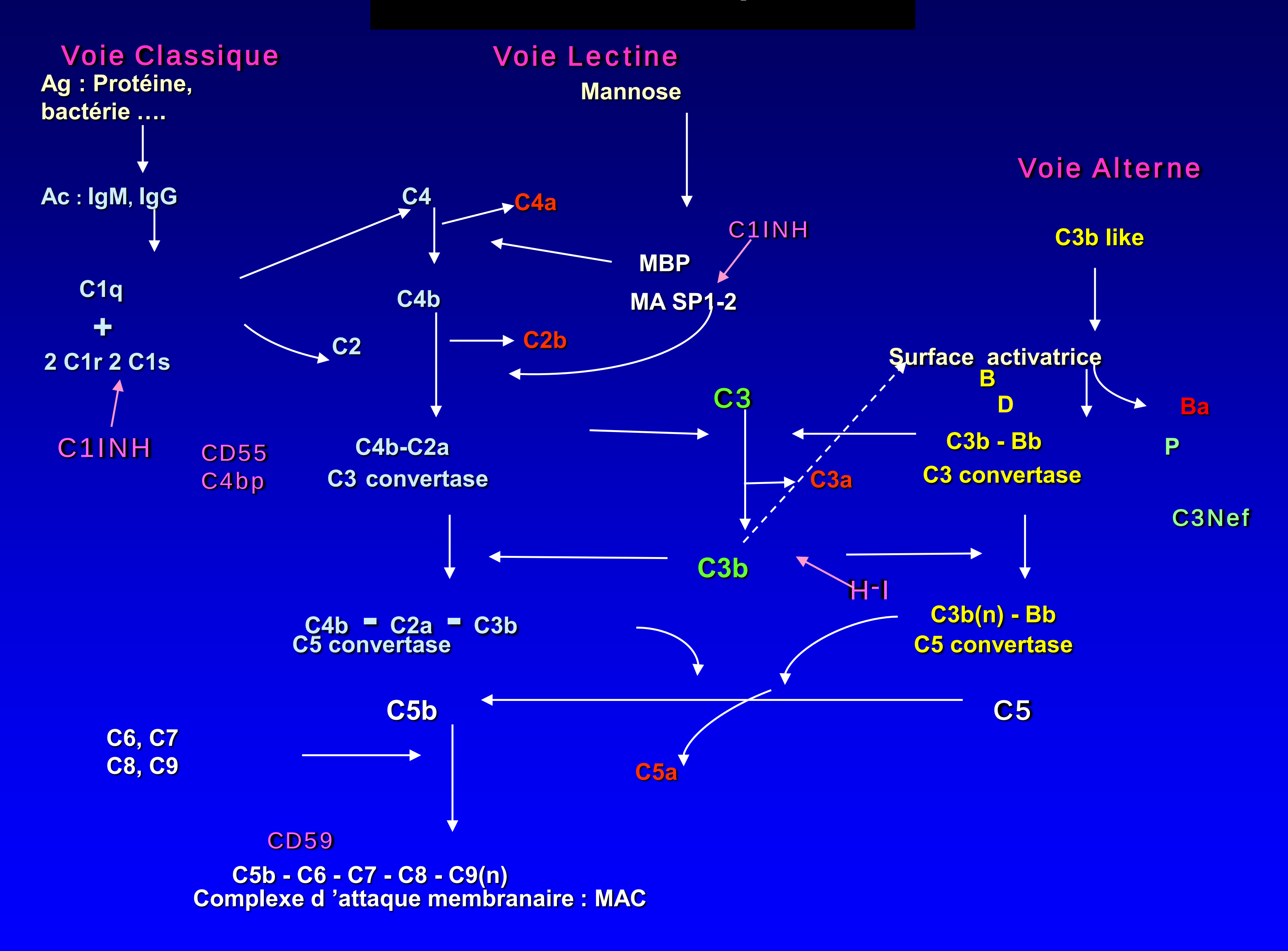
- T.A.R
- **Infections cutanées à répétition**
- Hépatosplénomégalie, adénopathies,
- Albinisme patiel cutané et oculaire.
- **Phagocytes avec lysosomes géants anormaux**
- **NK fortement réduite**
- TRT : ATB, soins locaux, greffe de MO, Corticoïdes, vitamine C

b) Déficit en molécules d'adhésion

- Infections à staph., levures, germes gram négatif
- Plusieurs variétés ont été décrites
- **Le mieux connu : LAD (déficit en LFA-1)**
- TRT : greffe cellule souches normales, thérapie génique

DEFICIT EN COMPLEMENT

Activation du Complément



DEFICITS PRIMITIFS DE L'IMMUNITE NON SPECIFIQUE
DEFICIT EN COMPLEMENT

- Manifestations cliniques variables selon le déficit en cause
- Infections à répétition
- Syndrome de type lupique
- Glomérulopathie
- Œdème angioneurotique héréditaire
- Diagnostic : CH50 + dosage pondérale de la fraction suspectée
- Etude familiale

- **Déficits en Complément**

  - ✓ Déficits de la voie classique
    - Déficits en C2 (1/10 000), C4, C1q
    - Maladies auto-immunes / LES
  - ✓ Déficits en C3
    - Atteintes rénales
  - ✓ Déficits de la voie terminale
    - Méningites à Neisseriae surtout
  - ✓ Déficits des inhibiteurs
    - H, I
    - CD59 (HPN)
    - C1INH

- **Déficits en C1INH**

  ✓Œdème angio neurotique héréditaire
  ✓Oedèmes mous et non prurigineux
  ✓Douleurs abdominales
  ✓Déficits
  - Quantitatif
  - Qualitatif

  ✓Danazol ou C1INH

D.I.P GENETIQUES

Maladie	Gène
DIMG ou DICS	ADA γc JAK 3 Rag ½
Déficit des cellules T	PNP CD3ε CD3γ ZAP-70
Déficit des molécules HLA de classe II	C II TA RFX 5
Déficit des molécules HLA de classe I	TAP2
Syndrome d'hyper-IgM associé à l'X	CD40-ligand
Syndrome de Wiskott-Aldrich	WASP
Ataxie-télangiectasie	ATM
Déficits combinés des cellules B et T	DNA ligase I
Déficit des cellules phagocytaires maladies granulomateuses chroniques	Cytochrome b p91,p22 Phox cytosolique 47 et 67

THERAPEUTIQUES

THERAPEUTIQUES

- LES IMMUNOGLOBULINES
- LES GREFFES DE MOELLE OSSEUSE
- THERAPIE GENIQUE

LES IMMUNOGLOBULINES

- Préparation:
  - Ig polyvalentes
  - A partir d'un pool de 3 à 4000 donneurs
  - Vérification sécurité virale par PCR
  - Fractionnement à l'éthanol, traitement pepsine pH4, nanofiltration
  - Ig G à 97%
  - Ig A maximum 17 mg/g de protéine

IMMUNOGLOBULINES

- Indications
  - Déficits de la lignée B
    - Maladie de Bruton
    - Syndrome d'hyper Ig M
    - Hypogammaglobulinémie à expression variable
    - Déficits en sous classes des IgG
  - Déficits secondaires à des hémopathies
    - LLC, myélome
  - Allogreffes de cellules hématopoïétiques
  - Prévention de la GVH

IMMUNOGLOBULINES

- POSOLOGIE
  - Pour les DI
    - Dose d'attaque 0,4 à 0,8 g /kg
    - Dose d'entretien 0,2 à 0,8 g /kg
    - Taux à maintenir 6 g /L, adaptation sur la clinique
    - Un injection toutes les 2 à 4 semaines
    - Administration en IV
      - 1 mL/kg/h pendant les 30 premières minutes
      - Puis < 4 mL/kg/h
    - Prochainement disponibilité en sous cutanée
    - Traitement à vie

IMMUNOGLOBULINES

- Pour greffes de moelle osseuse
  - Utilisation en prévention de complications infectieuses
  - Utilisation en prévention de la GVH
- Contre indication
  - Déficit en IgA
- Effets indésirables
  - Fréquents
  - Frissons, hyperthermie surtout lors des premières injections et si charge bactérienne importante
  - Céphalées, arthralgie, lombalgie ….
  - Chocs anaphylactoïdes surtout pour les déficits en IgA
  - Incidents diminués si perfusions lentes

GREFFES DE MOELLE OSSEUSE

- Dans quelles situations ?
  - DICS
    - Bébés bulle
  - Di George (+ implantation de thymus allogénique)
  - Hémopathies
    - Malignes
    - Non malignes
  - Traitement de référence des déficits de l'immunité cellulaire



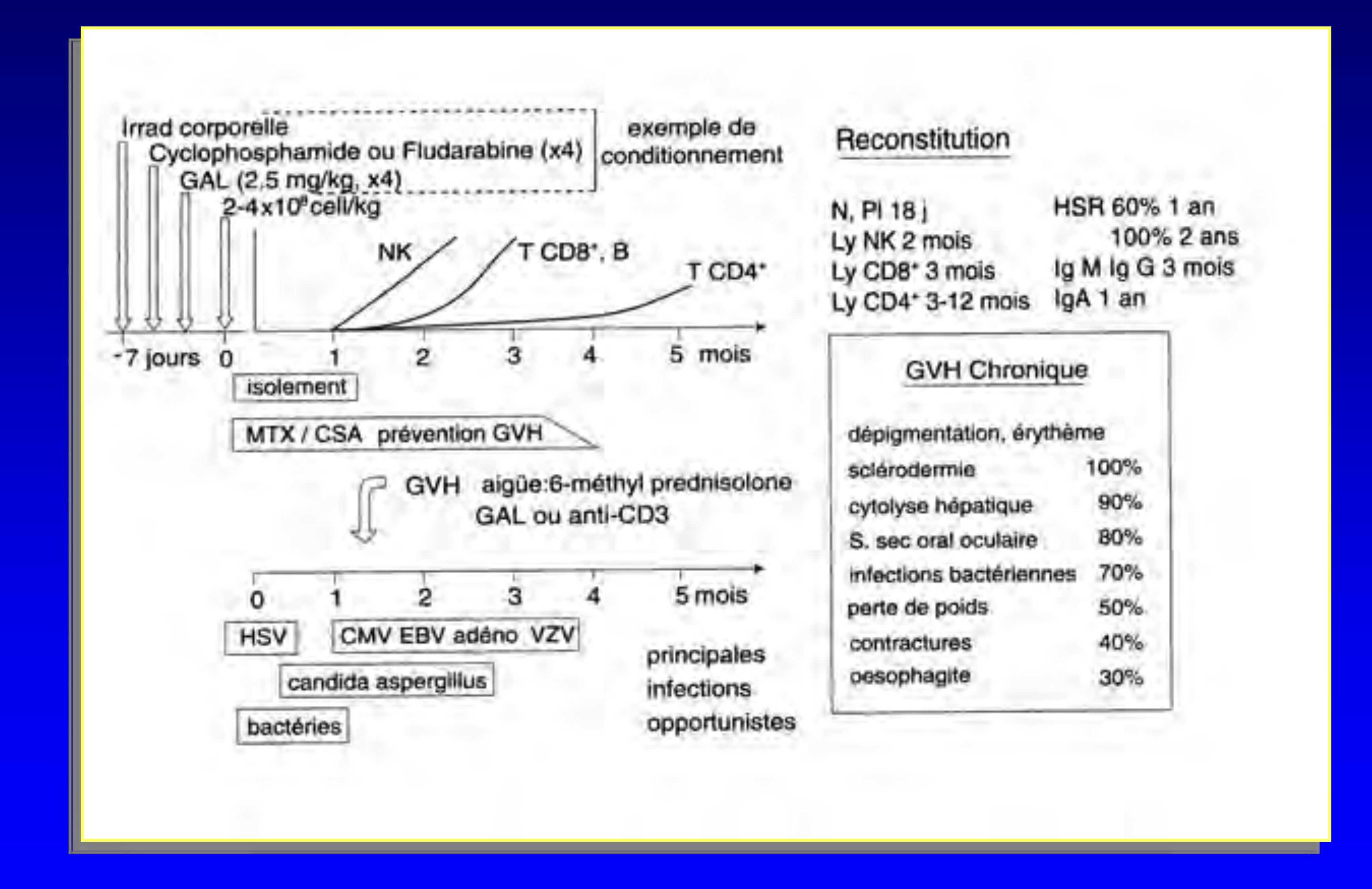


GREFFES DE MOELLE OSSEUSE

- Produits utilisés
  - CSH allogéniques
    - Donneur génoidentique intrafamilial (frère-sœur)
    - Donneur haploidentique intrafamilial (pére-mére)
    - Donneur HLA phénoidentique non apparenté(fichier national)
    - Prélèvement multiple, crête iliaque, sternum
    - 2 à 5 ml en IV, 2 à 4 10^8 cellules nucléées / kg de receveur
  - Cellules souches ($CD34^+$) du sang périphérique qui semblent moins soumises à un phénomène d'épuisement avec le temps
  - Cellules du sang du cordon

GREFFES DE MOELLE OSSEUSE

- Conditionnement pré greffe du
  - receveur
  - greffon
- Reconstitution hématologique en 2 à 5 semaines
- Présence de NK gène prise de greffe
- Risque de GVH
  - Aiguë 25 %
  - Chronique 50%
  - Diminue si déplétion T
- 75% de survie à 3 ans
- Complications : maladies lymphoprolifératives B (EBV)


Irrad corporelle
Cyclophosphamide ou Fludarabine (x4)
GAL (2,5 mg/kg, x4)
2-4x10⁸cell/kg
exemple de conditionnement
NK
T CD8⁺, B
T CD4⁺
-7 jours 0 1 2 3 4 5 mois
isolement
MTX / CSA prévention GVH
GVH aigüe:6-méthyl prednisolone
GAL ou anti-CD3
0 1 2 3 4 5 mois
HSV
CMV EBV adéno VZV
candida aspergillus
bactéries
principales infections opportunistes
Reconstitution
N, Pl 18 j
Ly NK 2 mois
Ly CD8⁺ 3 mois
Ly CD4⁺ 3-12 mois
HSR 60% 1 an
100% 2 ans
Ig M Ig G 3 mois
IgA 1 an
GVH Chronique
dépigmentation, érythème
sclérodermie 100%
cytolyse hépatique 90%
S. sec oral oculaire 80%
infections bactériennes 70%
perte de poids 50%
contractures 40%
oesophagite 30%

THERAPIE GENIQUE

- Principe
  - Anomalie monogénique
  - Gène cloné identifié
- Réalisations
  - 1990 : ADA, succès relatif, mais reprise d'essai en Italie, 50% résultats favorables, sinon PEG-ADA en IM, mais neutralisation de l'activité par les Ac anti ADA
  - 2000 : γc R-IL2, travaux groupe A.Fischer
    - Rétrovirus + ADNc dans cellules $CD34^+$
    - Colonisation de la MO
    - Expression stable du transgène dans T et NK dans 4 cas / 5
    - Mais 2 cas de leucémie => arrêt de l'essai
    - Insertion du gène à proximité d'un facteur de transcription (LMO-2) qui intervient dans l'oncogenèse.
    - Reprise de l'essai en 2007 avec contrôle du point d'insertion.
  - Granulomatose septique chronique : insertion du gène gp91 phox (vecteur retroviral), expression du transgène non durable


شكراً
MERCI!
THANK YOU!
FRAPAR.

FIN

IMMUNOGLOBULINES

- Produits sur le marché
  - Information systématique des patients

    circulaire n°DGS/SQ4/98/231 du 9 avril 1998
  - IV
    - TEGELINE (LFB)
    - ENDOBULINE (Baxter)
    - GAMMAGARD (Baxter), taux faible en IgA
    - OCTAGAM (Octapharma)
    - SANDOGLOBULINE (Novartis)
  - SC
    - SUBCUVIA (Baxter)

Quand faut - il évoquer un déficit immunitaire ?

✓ **Clinique**
- Enfant
- Infections précoces, persistantes, récurrentes souvent à germes opportunistes et graves (EBV)
- Maladies auto immunes
- Hémopathies
- Cancers
- Réactions vaccinales (vaccins vivants)
- Complications post transfusionnelles

✓ **Contexte familial**
- Parenté

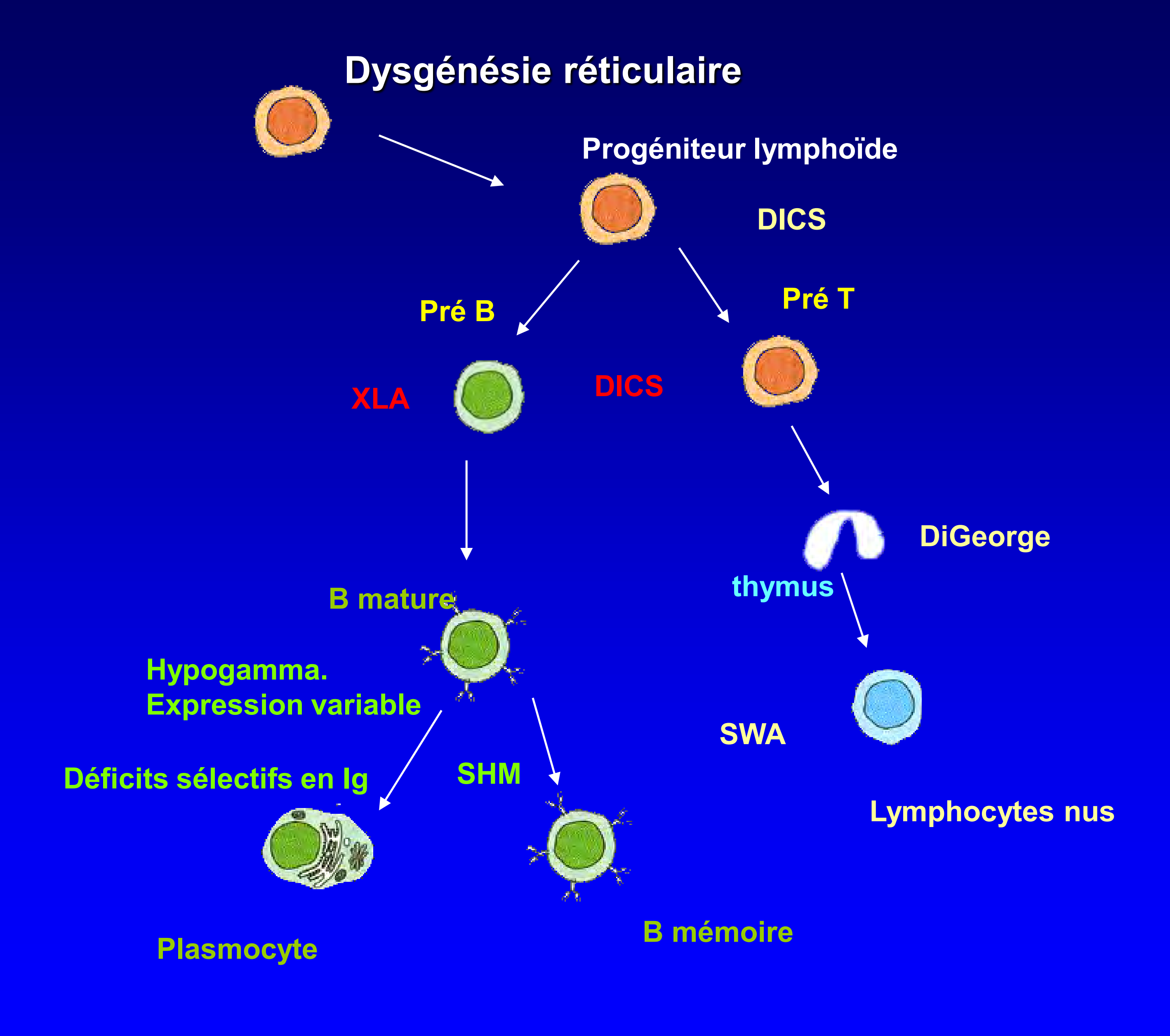
✓ **Centres spécialisés**

EXPLORATION DES DEFICITS IMMUNITAIRES

Exploration

- ✓ **Tests d'orientation :**
  - – Numération Formule
  - – Tests cutanés (HSR)
  - – Electrophorèse sérique (zone gamma)

- ✓ **Tests plus spécifiques**
  - – Numération lymphocytaire : CMF
  - – Dosage des classes et sous classes des Ig
  - – Dosages :
    - Complément
    - Sérologies
    - Auto Ac
    - HLA, cytokines
  - – Tests fonctionnels :
    - TTL
    - Réponse vaccinale
    - Phagocytose …


Dysgénésie réticulaire
Progéniteur lymphoïde
DICS
Pré B
Pré T
XLA
DICS
DiGeorge
thymus
B mature
Hypogamma.
Expression variable
SWA
Déficits sélectifs en Ig
SHM
Lymphocytes nus
B mémoire
Plasmocyte